

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：新規 BAFF 受容体阻害剤を用いたシェーグレン症候群の革新的治療薬の開発
2. 研究開発代表者： 竹内 勤（慶應義塾大学 医学部）
3. 研究開発の成果

本研究は、厚生労働省が定める指定難病であり未だに治療法が確立されていないシェーグレン症候群（SS）に対し、慶應義塾大学医学部、慶應義塾大学病院、独立行政法人医薬基盤・健康・栄養研究所および田辺三菱製薬が連携して、BAFF 受容体を新規標的分子とした革新的治療薬を開発することを目的とする。具体的には、研究代表者らが独自に開発した BAFF 受容体阻害活性を検出するハイスループットスクリーニング法を用いて化合物ライブラリーより得た複数の BAFF 受容体阻害剤（ピロロピリミジン誘導体：特許第 5628647 号、PCT/JP2014/076820）および田辺三菱製薬より提供を受ける構造類似化合物や BAFF が関与する B 細胞分化機序を抑制する化合物数種を用いて、研究協力者の田辺三菱製薬と共同で最適化とシェーグレン症候群および炎症性自己免疫疾患の動物モデルを用いて薬物動態試験、薬効薬理試験、安全性試験など非臨床試験を実施する。独立行政法人医薬基盤・健康・栄養研究所ではバイオ医薬品創出技術を用いて抗 BAFF 受容体モノクローナル抗体の作製を実施し、抗体医薬としての開発を試みる。

BAFF 受容体阻害作用を有するリード化合物であるピロロピリミジン誘導体については、炎症性自己免疫疾患および SS の動物モデルに当該化合物を投与し、自己抗体産生など薬効評価を実施した。その結果、当該化合物は投与後 14～16 週で抗 dsDNA 抗体産生抑制作用を有することが明らかとなった。これと並行して当該化合物の薬物動態試験を実施し、初期データを得ることができた。また、既承認薬を用いた医薬品リポジショニングによる BAFF 受容体阻害剤の探索を継続し、全体で 250 種の医薬品を評価した。BAFF 受容体阻害作用を有する医薬品について、末梢血細胞を用いた詳細なスクリーニングを進めた結果、最終的に 4 種の医薬品を選抜することに成功した。さらに当該リード化合物と類似構造を有する 20 種の化合物および BAFF による B 細胞分化阻害活性を有する新規化合物を研究協力者である田辺三菱製薬より提供を受け、*in vitro* での BAFF 受容体阻害作用の評価を実施した。その結果構造類似化合物 2 種類と新規化合物について阻害活性を認めた。次年度は BAFF 受容体阻害作用を有する候補化合物および候補医薬品の薬物動態試験、薬効薬理試験、安全性試験など非臨床試験を進め、POC の確立を目指す。

一方、独立行政法人医薬基盤・健康・栄養研究所では機能解析ツールあるいは治療・診断用抗体への応用を目的に、マウスハイブリドーマ法によりヒト BAFF 受容体 (huBAFF-R) に対するモノクローナル抗体の作製を進め、huBAFF-R に結合性の候補抗体として約 10 種類のクローンを得た。さらにより高感度の抗 BAFF 受容体抗体を得るため、B 細胞系細胞株 Ramos を用いて *in vitro* でのスクリーニング系の確立を開始した。NFκB/AP-1 応答性プロモーターとレポーター遺伝子 (Secreted Embryonic Alkaline Phosphatase) を導入した B リンパ腫細胞株 Ramos (Ramos-Blue™ Cells ; invivogen) およびこのハイブリドーマに本細胞にレンチウイルスベクターを用いて、huBAFF-R 遺伝子を導入し、BAFF-R 高発現細胞株を確立し、BAFF シグナルの阻害をより高感度に検出できるスクリーニング系を開発した。次年度は確立された高感度スクリーニング法を用いて、得られたクローンを選抜していく。

4. その他

特記事項なし